

Ampliação do Transplante de
Células- Tronco Hematopoiéticas
para Mucopolissacaridose Tipo II

Nº 330
Janeiro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



Demandante: Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE

1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

2. INTRODUÇÃO

A mucopolissacaridose tipo II (MPS II), ou síndrome de Hunter, é uma doença multissistêmica, cujas manifestações clínicas são heterogêneas e progressivas [1]. Além disso, os pacientes podem apresentar regressão neurológica, sendo então classificados em indivíduos com doença grave ou atenuada, com amplo espectro fenotípico entre esses extremos [2]. Não existe tratamento curativo para a MPS II. O cuidado dos pacientes envolve equipe multidisciplinar e inclui intervenções realizadas para amenizar o fenótipo ou específicas como o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico mieloablativo aparentado e não aparentado ou a terapia de reposição enzimática (TRE) intravenosa semanalmente [3,4].

O TCTH alogênico mieloablativo aparentado e não aparentado utilizando sangue do cordão umbilical ou medula óssea pode ser uma alternativa terapêutica com potencial de fornecer a atividade enzimática necessária para reduzir ou parar a progressão da doença [5], entretanto o uso do TCTH ainda é controverso, tanto pelos altos riscos de morbi-mortalidade - como a imunossupressão antes e depois do procedimento, quanto pela escassez de evidência na literatura. Alguns autores inclusive sugerem que poderia existir um viés de publicação, com relatos apenas dos casos com desfechos negativos e com poucos relatos de indivíduos que



foram submetidos ao procedimento nas primeiras semanas/meses de vida [6]. Em relação ao TCHT aparentado, o doador não deve ser portador de mutações patogênicas no gene IDS.

3. METODOLOGIA E ESTUDOS SELECIONADOS

A busca de evidências foi realizada no *Pubmed* utilizando a seguinte estratégia: "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] AND "Mucopolysaccharidosis II"[Mesh] OR ("Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND "Mucopolysaccharidosis II"[Mesh], limitado para estudos em humanos. O resultado foram 36 artigos, dos quais nenhum ensaio clínico ou estudo controlado. Foram identificados apenas três estudos prospectivos [5,7,8], dentre os quais apenas um com desfechos relevantes [5]. Deste modo, avaliamos todos os estudos retrospectivos com n>5 pacientes [9–13], o único relato de caso brasileiro encontrado [14], um estudo recente avaliando a implementação de um protocolo internacional para TCHT em pacientes com mucopolissacaridose [15] e a única revisão sistemática encontrada que inclui resultados sobre TCHT [16]

4. RESULTADOS

Pacientes: Os pacientes avaliados receberam transplante com idades variando entre 70 dias de vida [14] e 16 anos de idade [5] e foram seguidos por períodos igualmente variáveis, mas em geral superior a 5 anos [5,7–12,14], com exceção de um estudo, cuja mediana foi de 14 meses [13]. Além disso o comprometimento neurológico foi heterogêneo antes do TCHT, variando de pacientes assintomáticos a outros apresentando regressão neurológica.

Mortalidade e doença do enxerto versus hospedeiro: Um estudo prospectivo acompanhou n=8 pacientes por 7 a 17 anos, apenas um paciente faleceu nesse período, por causas não relacionadas ao transplante e apenas um paciente apresentou reação crônica pulmonar do enxerto versus hospedeiro [5]. Entre os estudos retrospectivos, um estudo publicado em 1999 relatou que, sete anos após transplante de medula óssea, apenas n=3/10 pacientes estavam vivos, fato ocasionado provavelmente pela seleção inadequada de doadores [10]. Estudos mais recentes apresentam resultados encorajadores, com taxa de sobrevida global em 3 anos de 100% (n=12) [13], 88,5% em 5 anos(n=21) [9], ou relatos de



que 18% dos pacientes faleceram por causas relacionadas ao transplante (n=9/51) e doença do enxerto versus hospedeiros em 16% de todos pacientes avaliados (n=8/51) [12]. O caso brasileiro é de um menino transplantado aos 70 dias de vida, vivo 7 anos após o transplante [14]. Vale relatar outro estudo que avaliou o TCTH em casos de MPS (n=62 pacientes, MPS II n=2), cuja sobrevida global foi excelente (95,2%) e a vida livre de eventos (90,3%) com baixa toxicidade: 13,3% e 14,8% de doença do enxerto versus hospedeiro aguda e crônica, respectivamente [15].

Neurológico: o desfecho neuropsicológico foi heterogêneo no único estudo prospectivo avaliando tal desfecho, provavelmente devido à heterogeneidade clínica dos pacientes [5]. Em estudos retrospectivos, houve estabilização da atrofia cerebral [9,10,12] e alguma melhora das habilidades motoras e da fala [13]. O paciente brasileiro demonstrou melhora motora, cognitiva e na linguagem, apesar do QI baixo (47, teste WISC-IV), desenvolvimento superior e positivo se comparado ao tio e irmão mais velhos [14].

Cardiovascular: As anormalidades cardiovasculares se estabilizaram em todos os pacientes num estudo prospectivo (n=8) [5] e a regurgitação valvular diminuiu em n=20/63 valvas de 10 pacientes, num estudo retrospectivo [9], mas foi inconclusiva em outro (n=12) [13].

Funcionalidade: houve melhora das contraturas articulares nos pacientes submetidos ao TCTH [5,12,13], As atividades de vida diária não se modificaram significativamente em um estudo retrospectivo [9], enquanto outro relatou melhora na doença somática e movimento quando comparados os pacientes em TRE com aqueles submetidos ao TCTH [12].

Bioquímica: Houve normalização da atividade da enzima idursulfase e redução de GAG urinários nos estudos que avaliaram esses desfechos [5,9,10,12,13].

Outros desfechos: houve resolução da hepatoesplenomegalia em todos os pacientes avaliados, melhora da obstrução de vias aéreas superiores, resolução progressiva da face infiltrada, na deficiência auditiva sensorio-neural e estabilidade na deficiência auditiva condutiva, nos indivíduos avaliados por uma coorte prospectiva [5].

TRE versus TCTH: Não há estudos controlados comparando diretamente ambas intervenções. Os efeitos do TCTH são comparáveis aos da TRE quanto à eficácia na doença visceral e parecem ser superiores para desfechos neurológicos, do desenvolvimento [9,10,13] e em atividades da vida diária [12].



TCTH precoce versus tardio: Os pacientes transplantados com <5 anos de idade, tiveram melhor desempenho em testes que avaliaram as atividades de vida diária [11], estabilidade da doença valvar cardíaca [9,11] e menor incidência da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ou crônica [15]. Assim, parece quando o transplante é realizado em idade precoce, os resultados específicos para a MPS II podem ser melhores, com menos complicações relacionadas ao TCTH. Na literatura, não é claro o que seria idade precoce para transplante em MPS II, mas é consenso que o TCTH é o tratamento de primeira linha para os pacientes com MPS I do tipo Hurler antes dos 2,5 anos e sem comprometimento neurológico grave [17].

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os estudos publicados sobre TCTH na MPS II podem estar ultrapassados, já que muitos protocolos para transplante se modificaram positiva e significativamente ao longo dos últimos anos. Além disso, referem-se a coortes heterogêneas, de pacientes com diferentes doenças metabólicas ou relatos de casos isolados e também revelam a falta de critérios de seleção dos pacientes, uma vez que muitos já apresentavam idade avançada no momento do transplante, ou apresentavam fenótipos variáveis quanto ao comprometimento neurológico. Do mesmo modo, os parâmetros de acompanhamento e os desfechos de interesse pós-TCTH igualmente heterogêneos, dificultando comparações entre os diferentes estudos e conclusões mais sólidas, ou ainda por outros vieses menos claros, tal como a possibilidade de existência de vieses de publicação [6].

Apesar de todas as limitações supracitadas, os resultados parecem muito promissores. A morbi-mortalidade relacionada ao TCTH vem reduzindo-se progressivamente com o advento de novos protocolos, imunossuppressores, melhor seleção dos pacientes candidatos e doadores [15], inclusive com relato de sucesso em paciente brasileiro [14]. Como se deve trabalhar sempre com a melhor evidência disponível, incluem-se nesta Nota Técnica todos os estudos relevantes na literatura e estes demonstraram que pode haver benefício em desfechos somáticos e neurológicos. Além disso é válido salientar que a TRE intravenosa não atravessa a barreira hematoencefálica, deve ser realizada semanalmente, durante 3 a 4 horas por infusão



e continuar por toda a vida, fato que pode contribuir para considerar a TCTH como alternativa terapêutica.

Deste modo, o TCTH alogênico mieloablativo aparentado e não aparentado parece ter um risco de morbi-mortalidade progressivamente menor ao passar dos anos e alguns efeitos positivos na MPSII, especialmente nos pacientes jovens. Com isso, parece ser apropriado que se reconsidere o TCTH como tratamento para a forma neuronopática da MPS II, uma vez que ele é o único tratamento atualmente disponível potencialmente capaz de proporcionar benefícios em termos neurológicos quando critérios rígidos de seleção são respeitados. Assim, o TCTH alogênico pode ser indicado em idade precoce, preferencialmente até 3 anos de idade.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 62ª reunião ordinária do plenário do dia 06/12/2017, deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação do transplante de Células – Tronco Hematopoiéticas para MPS Tipo II. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 311/2017.

7. DECISÃO

PORTARIA Nº 9, DE 24 DE JANEIRO DE 2018

Torna pública a decisão de ampliar a indicação do procedimento de transplante de células tronco-hematopoéticas alogênico, para incluir o tratamento da mucopolissacaridose tipo II, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:



Art.1º Ampliar a indicação do procedimento de transplante de células tronco-hematopoéticas alogênicas, para incluir o tratamento da mucopolissacaridose tipo II, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

8. REFERÊNCIAS

- 1 Neufeld EF MJ. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, editor. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. New York ; Montreal : McGraw-Hill; 2010.
2. Schwartz IVD, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MBP, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. Acta Paediatr. 2007;96: 63–70.
3. Schwartz IV, Souza CFM de, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. J Pediatr . 2008;84: S8–19.
4. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015.
5. Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, Froissart R. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. J Pediatr. 2009;154: 733–737.



6. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6: 72.
7. Ito K, Ochiai T, Suzuki H, Chin M, Shichino H, Mugishima H. The effect of haematopoietic stem cell transplant on papules with “pebbly” appearance in Hunter’s syndrome. *Br J Dermatol.* 2004;151: 207–211.
8. Ochiai T, Ito K, Okada T, Chin M, Shichino H, Mugishima H. Significance of extensive Mongolian spots in Hunter’s syndrome. *Br J Dermatol.* 2003;148: 1173–1178.
9. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, Sakai N, Takakura H, Sawada T, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012;107: 513–520.
10. Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22: 638–648.
11. Tomatsu S, Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, Yasuda E, Kubaski F, et al. Activity of daily life in patients with Hunter syndrome: Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab.* 2015;114: S115.
12. Kubaski F, Suzuki Y, Yabe H, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab.* 2017;120: S77.
13. Wang J, Luan Z, Jiang H, Fang J, Qin M, Lee V, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thirty-Four Pediatric Cases of Mucopolysaccharidosis-A Ten-Year Report from the China Children Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22: 2104–2108.
14. Barth AL, de Magalhães TSPC, Reis ABR, de Oliveira ML, Scalco FB, Cavalcanti NC, et al. Early hematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe mucopolysaccharidosis II: A 7 years follow-up. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12: 62–68.
15. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, Borrill RE, Coussons M, Mercer J, et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21: 1106–1109.
16. Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II



(Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med.* 2017;19: 1187–1201.

17. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, et al. Enzyme Replacement Therapy and/or Hematopoietic Stem Cell Transplantation at diagnosis in patients with Mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6: 55.